Sonderabdruck

aus

Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Herausgegeben

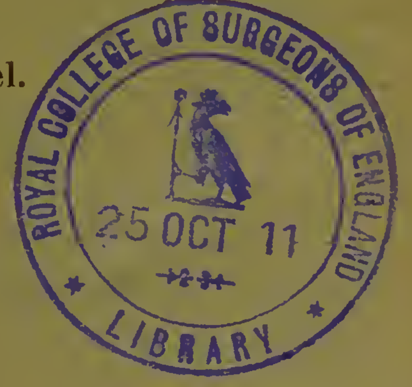
von

Johannes Orth,

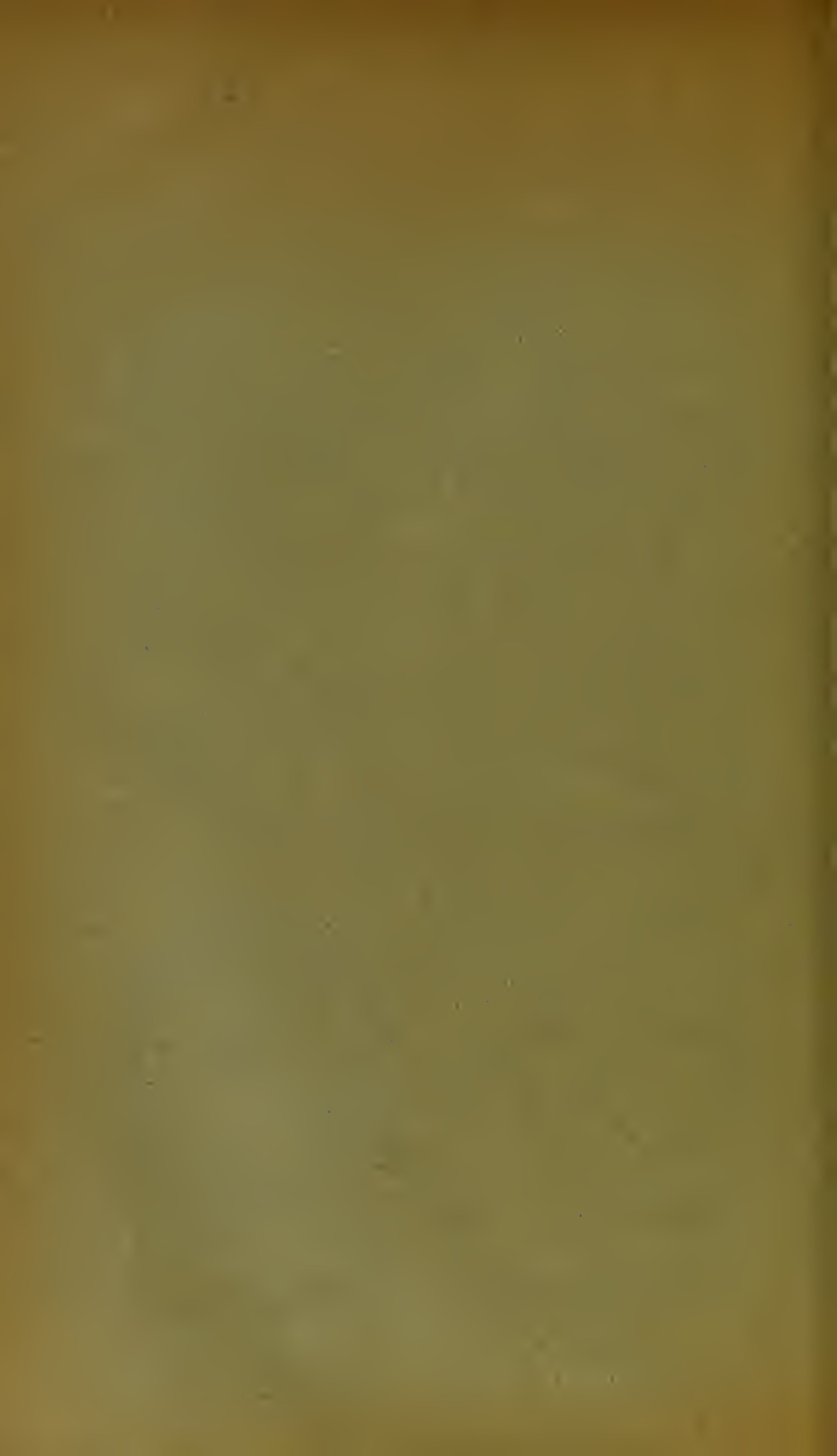
redigiert

von

Oscar Israel.



Monatlich ein Heft; 3 Hefte bilden einen Band. Preis pro Band M.14.—.



(Separatabdruck aus Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 172. Band. 1903.)
Druck und Verlag von Georg Reimer in Berlin.



Über Transplantation von Tumoren.

(Aus dem Pathologischen Laboratorium der Mc Gill University, Montreal, Canada.)

Von
Leo Loeb.

1. Über die Widerstandsfähigkeit ausgeschnittener Tumorstücke.

In einigen früheren Mitteilungen [1]) berichtete ich über die Ergebnisse von Serien von Transplantationen eines cystischen Sarkoms und eines Mischtumors, eines Sarkokarzinoms der Thyreoidea [2]). Schon in diesen früheren Arbeiten benutzte ich

[1]) On transplantation of Tumors, Journal of Medical Research, New series, Vol. I, No. I, 1901. b) Über Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weißen Ratte. Dieses Archiv, Bd. 167, 1902. c) Further investigations in Transplantation of Tumors. Journal of Med. Research, Vol. III, 1902. d) On the mixed tumors of the thyreoid; Am. Journal of the Medical Sciences, Febr. 1903.

[2]) In diesen Arbeiten beschrieb ich genau das Schicksal des transplantierten Tumors und des Tieres, in welches der Tumor transplantiert wurde. (Journal of Med. Research, Vol. I, page 31, Journal of Med. Research, Vol. III, page 48.) Ich machte genaue Angaben über erfolgreiche Injektion des Cystensaftes in die Peritonaealhöhle der Tiere (Journal of Med. Research, Vol. I, 1901, page 31. „Six times cystic fluid of the tumor was injected into the peritoneal cavity of rats"). Ich besprach an mehreren Stellen auf das eingehendste, warum ich es für sehr wahrscheinlich halte, daß es sich

die Transplantationsmethode, um die Wachstumsbedingungen von Tumoren experimentell zu untersuchen, ferner um gewissen Fragen der Struktur von Tumoren näherzutreten.

Ich berichtete ferner[1]) über einige Versuche, die Grenze der Bedingungen kennen zu lernen, unter denen es noch möglich ist, durch Übertragung eines Teiles des Tumors in einem anderen Tiere eine Geschwulst hervorzubringen. Diese letzteren Versuche wurden nun inzwischen weiter fortgeführt, und es soll hierüber unter Erwähnung einiger früheren Ergebnisse berichtet werden. Zu diesen Versuchen diente teilweise der sarkomatöse Teil des thyreoidalen Mischtumors, hauptsächlich aber ein drittes Sarkom der Thyreoidea einer Ratte, welches, wie das erste Sarkom, Cysten enthielt.[2])

I. Versuche durch Transplantation auegeschnittener Tumorstücke, die bei 3—4° Celsius gehalten wurden, Tumorenentwicklung hervorzurufen. Velich[3]) gelang es, ein Sarkom erfolgreich zu übertragen, nachdem das Stück 24 Stunden außerhalb des Tieres (wohl bei Zimmertemperatur?) gehalten war. Zu den folgenden Versuchen diente der sarkomatöse Teil des Mischtumors. Häufig wurden in eine Ratte gleichzeitig zwei Stücke transplantiert.

a) Ein Tumor blieb 12 Stunden in einer toten Ratte bei Zimmertemperatur liegen. In drei Tiere werden Tumoren transplantiert. Zwei transplantierte Stücke wachsen,

b) zwei Stücke eines großen Tumors mit einem putriden

in allen Versuchen um eine erfolgreiche Übertragung von Tumorzellen und nicht etwa von Mikroorganismen ohne Tumorzellen handele, und gestützt auf die Versuche der Injektion des Cysteninhaltes erklärte ich es für wahrscheinlich, daß eine einzige transplantierte Zelle zur Tumorbildung genüge. Es mag auch darauf hingewiesen werden, daß die in diesem Archiv Bd. 167 erschienene Arbeit nur einen Teil der Ergebnisse dieser Versuche enthielt.

[1]) Further investigations ioc. cit.

[2]) Ich verdanke diesen Tumor, wie den ersten, der Güte des Herrn Professor Maximilian Herzog in Chicago. Der experimentelle Teil dieser Arbeit wurde zum Teil im Gratwick Research Laboratory in Buffalo im Sommer 1902 ausgeführt.

[3]) Alois Velich, Wiener med. Blätter, 1898, V. 45—46.

Kern im Centrum des Tumors werden 24 Stunden auf Eis gehalten; ein Stück bei Zimmertemperatur. Letzteres verursacht nur Eiterung. Aus den auf Eis gehaltenen Stücken entwickelten sich nach Transplantation drei Tumoren.

c) Stücke eines an einer Stelle ulcerierten Sarkoms zwei Tage auf Eis gehalten und in drei Ratten transplantiert, produzieren zwei Tumoren, ein im Thermostat bei 37° gehaltenes Stück bleibt wirkungslos.

d) Tumorstücke, die fünf Tage auf Eis gehalten waren, in vier Ratten transplantiert, produzieren drei Tumoren;

e) ein Tumorstück drei Tage bei nicht ganz konstanter Temperatur gehalten, wird erfolglos transplantiert;

f) es wurden im Sommer 1902 eine Reihe weiterer Versuche angestellt, in denen Teile von den aus dem dritten Sarkom abstammenden Tumoren verschieden lange Zeit, nämlich einen Tag bis 28 Tage bei etwas höherer Temperatur, etwa 10° Celsius gehalten wurden. Transplantation oder Injektion einer Suspension solcher Stücke in normaler Salzlösung waren insgesamt erfolglos, während die Kontrollstücke, die sofort übertragen wurden, in der Mehrzahl zur Tumorbildung führten. (In einem Falle waren z. B. von 5 Kontrolltransplantationen 4, in einem anderen Fall von 6 Kontrolltransplantationen 5 erfolgreich.) Die Ursache der Erfolglosigkeit dieser Versuche lag entweder in der etwas höheren Temperatur, bei der diese Stücke gehalten wurden, oder in dem Umstand, daß in diesem Fall kleinere Stücke transplantiert wurden, während ich schon in der früheren Versuchsreihe beobachtet hatte, daß die Größe der Stücke unter ungünstigen Bedingungen, nämlich wenn bakterielle Infektion der Stücke vorlag, von Bedeutung ist.

II. Einfluß des Erwärmens auf ausgeschnittene Tumorstücke.

Versuche zur Feststellung der Maximaltemperatur, denen Gewebe ausgesetzt werden können, ohne die Fähigkeit des Wachstums nach der Transplantation zu verlieren, liegen meines Wissens nicht vor. Es ist bei Sarkomen von besonderem Interesse, derartige Versuche anzustellen, da es von vornherein nicht sicher ist, daß hier dieselben Bedingungen vorliegen, wie bei der Transplantation gewöhnlicher Gewebe.

In diesen Versuchen wurden transplantierte Tumorenstücke

entnommen und entweder sofort mit sterilisierter 0,7 pCt. Kochsalzlösung zerkleinert und in sterilisiertem Gefäß auf dem Wasserbad erwärmt, oder auch das ganze Stück wurde erst erwärmt und dann als solches transplantiert, oder in Kochsalzlösung zerkleinert und injiziert. Stücke, die 40 Minuten auf 43—44° C. erwärmt waren, wuchsen, ebenso ein Stück, das 25 Minuten auf 43° und hierauf 15 Minuten auf 45° erwärmt war. Stücke hingegen, die 30 Minuten auf 45° erwärmt waren, sowie solche, die noch höherer Temperatur bis zu 50° während 30 Minuten ausgesetzt waren, wuchsen in keinem Fall. Im ganzen wurden 8 Versuchsserien angestellt, in denen Stücke verschiedener transplantierter Tumoren verschieden hohen Temperaturen ausgesetzt und in andere Ratten transplantiert wurden. Sieben Ratten wurden Tumorstückchen inokuliert, die 30 bis 40 Minuten auf 43° erwärmt waren. Vier dieser Ratten entwickelten deutliche Tumoren. Bei einer fünften war die Transplantation erfolglos. Bei einer weiteren entwickelte sich erst ein Tumor, dieser bildete sich aber später zurück. Bei einer anderen wurde bei der mikroskopischen Untersuchung nur ein kleines Knötchen gefunden. In keinem einzigen Fall entwickelte sich ein Stück, das während 30 Minuten einer höheren Temperatur als 43—44° ausgesetzt war, während folgende Resultate gleichzeitiger Kontrolltransplantationen mit demselben, aber nicht erwärmten Tumormaterial als Beispiele angeführt werden mögen. 18. April: von 2 Kontrollversuchen 1 erfolgreich. 27. Mai: von 6 Kontrollversuchen 5 erfolgreich. 29. Mai: von 4 Kontrollversuchen 3 erfolgreich. 13. Juni: von 6 Kontrollversuchen 2 erfolgreich.

Man hätte erwarten sollen, daß ein transplantiertes, vorher erwärmtes Stück entweder durch die Wärme völlig wirkungslos gemacht wird, oder falls dies nicht der Fall, daß die transplantierten Stücke unter den günstigen Umständen, unter denen sie sich in einer lebenden Ratte nach der Injektion befinden, in kurzer Zeit sich erholen und dann ebenso gut wachsen, wie die nicht erwärmten Stücke. Das war aber nicht der Fall. Alle die nach Transplantation vorher erwärmter Stücke sich bildenden Tumoren waren in ihrem Wachstum sehr geschwächt. Sie begannen bedeutend später als die

Kontrolltumoren zu wachsen, und dann war das Wachstum langsamer und kam nach etwa 5—8 Wochen scheinbar zum Stillstand. Es hat also eine Abschwächung der Kraft des transplantierten Stückes, Tumorbildung hervorzurufen, stattgefunden. Bei dreien dieser Tumoren wurde die Diagnose durch miskroskopische Untersuchung bestätigt.

III. Einfluß von Glyzerin auf ausgeschnittene Tumorstücke.

Stücke, die nach Exstirpation des Tumors 17—24 Stunden in reinem Glyzerin lagen (in dem Eisschrank oder bei Zimmertemperatur), wurden nach mehrstündiger oder auch nur kurzdauernder Auswaschung mit sterilisierter normaler Salzlösung in Tiere transplantiert. Die Stücke wurden gewöhnlich in normaler Natriumchloridlösung zerkleinert und diese Suspension subkutan und zuweilen auch intraperitoneal injiziert. Von 7 derartig injizierten Tieren entwickelte eines einen großen, ein anderes einen kleinen Tumor. In einem dritten Tier entstand intraperitoneal ein großer Tumor.[1]) In dem einen der beiden erfolgreichen Fall (7. Juli) entwickelten von 13 mit frischem Tumor inokulierten Kontrollratten 7 Tumoren. Von den 2 mit in Glycerin gelegenen Stücken inokulierten Tumoren wuchs eines, ein anderes nicht. Schon in früheren Versuchen, zu denen der Mischtumor der Thyreoidea diente, hatte ich Stücke vor der Transplantation in Glyzerin gelegt. Es konnten die Versuche damals nicht beendigt werden. Doch untersuchte ich in zwei Fällen Tumoren, die 7 und ½ Tag resp. in Glyzerin gelegen hatten und dann in eine Ratte transplantiert waren. Einen Tag nach der Transplantation starb die Ratte. Das Glyzerin, das in diesem Falle nicht genügend ausgewaschen worden war, scheint sehr giftig auf Ratten zu wirken. Mikroskopische Untersuchung der Stücke ergab, daß die Zellkerne teilweise eine unregelmäßige Anordnung des Chromatins zeigten, sonst war die Tumorstruktur gut erhalten. In dem kürzere Zeit der Glyzerin-

[1]) In diesem Fall ist die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, daß es sich um ein Tier handelte, das mit einem Tumorstück inokuliert war, welches 24 Stunden in Chloroformwasser lag. Eine zufällig stattgefundene Vertauschung der Käfige mochte stattgefunden haben.

wirkung ausgesetzten Tumor waren einige Mitosen vorhanden. Möglicherweise handelte es sich hierbei um eingewanderte Zellen.

Da die Zahl der positiven Versuche in diesem Fall nur gering ist, so sollen diese Ergebnisse vorläufig nur mit einer gewissen Zurückhaltung mitgeteilt werden, bis eventuell spätere Versuche eine Bestätigung bringen.

IV. Über das Wachstum ausgeschnittener Tumorstücke, welche in Kaliumcyanidlösungen lagen.

J. Loeb hat gezeigt, daß Eier von Arbacia statt in gewöhnlichem Seewasser, in Seewasser gelegt, dem soviel KCN zugesetzt wurde, daß es eine $\frac{1}{700}$—$\frac{1}{1000}$ Normallösung darstellt, sich länger befruchtungsfähig halten, als Kontrolleier im gewöhnlichen Seewasser. Es war nun von Interesse zu untersuchen, ob Tumorstücke, Säugetieren entnommen, in solchen Lösungen außerhalb des Körpers gehalten, noch nach der Transplantation Tumorbildung bewirken. Cyankalium hat, wie bekannt, eine das Wachstum von Bakterien hemmende Wirkung. Ein Tumor, der, wie das in diesen Versuchen der Fall war, durch so viele Generationen von Tieren übertragen worden war, ist gewöhnlich nicht mehr frei von Infektion mit saprophytischen Organismen. Vielleicht war auch in diesen Fällen wie bei Arbacia-Eiern die hemmende Wirkung auf Bakterien größer, wie auf tierische Zellen. Acht Versuchsreihen wurden angestellt. In mehreren dieser Versuche wurden aber stark infizierte Tumoren verwendet, und in einigen anderen ergaben auch ohne dies die Kontrollversuche kein Resultat. In einem Fall wuchsen Kontrolltumoren, nicht aber die in KCN-Lösung gehaltene Stücke. In den beiden anderen Fällen, in denen Kontrollversuche positiv waren, wuchsen auch die in KCN-Lösung gehaltenen Tumoren. In einem Fall wuchs das transplantierte Stück, nachdem es vorher 24 Stunden in N/1000 KCN gehalten war. Von drei Kontrolltieren entwickelten zwei Tumoren, eines nicht. In dem zweiten Fall wurden vier Ratten mit einer Suspension zerkleinerter Tumorstückchen injiziert, die vorher 40 Stunden in einer N/700 KCN in 0,75 pCt. Na-Lösung auf Eis gestanden hatte. In diesem Versuch entwickelten drei Ratten Tumoren. In demselben Versuch ergaben von acht Kontrolltransplantationen sechs positive Re-

sultate. In diesem Fall war es wieder sehr deutlich, daß die vorbehandelten Stücke nicht so wirksam waren, wie die sofort transplantierten. Sie begannen einige Tage später zu wachsen und sie wuchsen langsamer.

2. Über den Einfluß von Bakterien-Produkten auf das Wachstum transplantierter Stücke.

Schon in früheren Arbeiten machte ich Angaben über das Wachstum von mit Bakterien infizierten Stücken. Transplantationsversuche mit von dem dritten Tumor abstammenden Tumoren ergaben eine weitere Bestätigung der früheren Resultate. Es zeigte sich,

a) daß Tumorstücke, die mit Bakterien so stark infiziert sind, daß später Ulcerationen des Tumors oder Koagulation der Cystenflüssigkeit erfolgt, Tumorbildung bewirken können,

b) daß, wenn die Infektion von Beginn ein gewisses Maß überschreitet, ein Wachstum nicht erfolgt;

c) daß von Tumoren, die an einer Stelle ulcerieren, häufig kleine wohlerhaltene Tumorknötchen abgeschnürt werden, die dann frei im umgebenden Bindegewebe liegen;

d) daß Tumorstücke zuweilen nach vorausgegangener Ulceration sich durch Ausstoßung des nekrotischen Teiles wieder schließen können, wobei öfters multiple, kugelförmige Knoten entstehen. Diese wuchsen dann gewöhnlich nicht weiter oder nur ganz langsam;

e) daß mit zunehmendem Wachstum des Tumors die im Innern des Tumors erfolgenden Absterbeerscheinungen der Zellen eine solche Zunahme des Wachstums von Bakterien bedingen können, daß das weitere Wachstum des Tumors völlig gehemmt werden kann.

3. Über die Injektion von Tumorsaft.

Durch Injektion von Cystensaft der von dem ersten cystischen Sarkom abstammenden Tumoren in die Peritonealhöhle von Ratten gelang es mir, in vier Fällen Tumorbildung hervorzurufen. Der zweite Tumor, ein Sarkokarzinom der Thyreoidea, enthielt keine oder nur kleine Cysten. In mehreren Fällen wurde auch hier die geringe Menge des Tumorsaftes injiziert, ohne daß dadurch Tumorbildung erzielt worden wäre. Der dritte

Tumor, über den hier berichtet wird, enthielt wieder große Cysten. Auch die transplantierten Stücke entwickelten Cysten. In mehreren Fällen wurden auch hier mehrere Kubikzentimeter Cystensaft in die Peritonealhöhle von Ratten injiziert, immer ohne Erfolg. Eine andere Tatsache dürfte zu diesem Versuchsergebnis in Beziehung stehen: In dem ersten cystischen Sarkom bildeten sich häufig nahe der Einführungsstelle von Tumoren in eine Tasche des subkutanen Gewebes oder bei Einführung in die Peritonealhöhle in der Muskulatur der Bauchwand isolierte Tumorknötchen. Der bloße einmalige Kontakt war hierzu offenbar genügend. In dem zweiten nicht cystischen Tumor kam Tumorbildung nach einmaliger Berührung während der Einführung eines Stückes nur ganz selten vor. Aber auch in dem dritten Tumor kam es kaum vor, obwohl dieser Tumor cystisch war. So ist experimentell die Tatsache festgestellt, daß verschiedene Tumoren von sehr ähnlichem Bau sehr verschiedene Fähigkeit der Kontaktinfektion haben. Diese Tatsache dürfte auch von praktischem Interesse sein. Es wurde von Chirurgen schon auf die Möglichkeit operativer Kontaktmetastasen hingewiesen; doch ist es natürlich schwierig, auf anderem als experimentellem Wege durch Transplantationsversuche desselben Tumors in viele Tiere die Infektionsfähigkeit[1]) verschiedener Tumoren zu vergleichen. Den Grund dieses verschiedenen Verhaltens können wir gegenwärtig noch nicht sicher angeben; ein Unterschied zwischen den beiden ursprünglichen cystischen Sarkomen bestand darin, daß in dem ersten Tumor im Inneren der Cysten nicht selten Zellen sich fanden, die in mitotischer Teilung begriffen waren. In dem zweiten cystischen Sarkom sah ich solche Zellen in Mitose im Inneren der Cysten nicht. Dieser Umstand mag vielleicht auch das verschiedene Resultat der Injektion von Cystensaft in den beiden Serien erklären.

4. Über die Injektion der Filtrate von in 0,7 pCt. Natriumchloridlösung zerriebenem Tumorgewebe.

Eine Frage von Bedeutung war es, ob es gelingen möchte, Tumorbildung zu erzielen nach Ausschaltung von Tumorzellen durch Filtration.

[1]) Der Ausdruck Infektion soll natürlich nicht aussagen, daß ein Mikroorganismus der Tumorentwicklung zu Grunde liegen muß.

Ich habe schon in meiner früheren Arbeit über Filtration von zerstoßener, in Kochsalzlösung aufgeschwemmter Tumorsubstanz durch Berkefeld-Filter berichtet. Das Ergebnis war negativ.[1]) Am 14. Mai 1902 wurde aus einem Tumor der dritten Serie ein Stück herausgeschnitten und mit 0,7 pCt. Kochsalzlösung und Kieselgur zerrieben. Sodann wurde diese Suspension durch ein Berkefeldfilter über Nacht filtriert. Am 15. Mai wurden in zwei Ratten je 5 ccm des Filtrates injiziert. Es entwickelte sich kein Tumor. Von 6 transplantierten Kontrollstücken wuchsen 4.

[1]) Die ersten Versuche der Injektion von Tumorsaftfiltraten in Tiere der gleichen Art führte ich 1899 bei mit Karzinom behafteten Rindern aus. Auch in diesen Versuchen entwickelten sich hiernach keine Tumoren. Gleichzeitig mit meinen letzten Arbeiten über Tumortransplantation führte Herr Professor Maximilian Herzog, in dessen Laboratorium der erste und dritte Tumor der Ratten gefunden wurde, und der mir auf meine Bitte in der freundlichsten Weise diese Tiere zur Fortsetzung meiner früheren Versuche überließ, mit dem dritten Tumor einige ähnliche Versuche aus und gelangte zu dem gleichen Resultate in Bezug auf die Leichtigkeit der Übertragung. Auch Herzog machte ohne Erfolg Filtrationsversuche mit dem Pasteurfilter. (On Tumor transplantation and inoculation. Journal of Med. Research, Vol. VIII, 1902.) Herzog beobachtete auch den das Tumorwachstum befördernden Einfluß der Schwangerschaft. Ich hatte im Anfang meiner Versuche ebenfalls einen Fall beobachtet, den ich in dieser Weise deutete; doch schien mir bei Fortsetzung meiner Versuche die Zahl der das Tumorwachstum beeinflußenden variablen Faktoren zu groß, als daß ich glaubte, diese Tatsache als gesichert annehmen zu können. Ich halte es jedoch für sehr wahrscheinlich, daß ein solcher Einfluß besteht. Einige Ergebnisse früherer Untersuchungen über das Vorkommen von Karzinom beim Rinde habe ich mit Herrn Dr. Jobson schon früher veröffentlicht. (Medicine, April 1900.) Da die Arbeit wenig bekannt geworden zu sein scheint, so möge hier kurz auf dieselbe hingewiesen werden. In einer wertvollen Zusammenstellung fand A. Sticker (A. Sticker, Krebs der Tiere, Berlin, Hirschwald, 1902) kürzlich, daß Karzinom im Gesichte beim Rinde sehr selten ist. Im Gegensatz hierzu fanden wir, daß in Amerika ein bestimmtes Gesichtskarzinom bei weitem der häufigste Tumor der Rinder ist, nämlich das von der Umgebung der Caruncula ausgehende Karzinom. Es entsteht diese Neubildung also dort, wo alle in das Auge geratenden Fremdkörper sich sammeln. Wir untersuchten genau die Ausbreitung und Metastasenbildung dieses Karzinoms,

In drei weiteren Versuchen wurden Suspensionen von mit sterilisiertem Sand zerriebenen Tumorstücken durch Filtrierpapier filtriert und in je 2, 4 und 3 Ratten injiziert. In allen Fällen war das Resultat negativ, während in Kontrollversuchen positive Resultate erlangt wurden Hingegen wurden, wenn die von dem allmählich sich bildenden Bodensatz sich trennende Flüssigkeit des in Kochsalzlösung zerriebenen Tumors Ratten injiziert wurden, einige positive Resultate erzielt. Wir sehen also, daß es auf die Implantation von Zellhäufchen oder eines mit den Zellhäufchen verknüpften Agens ankommt.

sein multiples Auftreten (in zwei Fällen: einmal gleichzeitig an beiden Augen, ein zweites Mal gleichzeitig an der Vulva und am Auge. Seither beobachtete ich noch zwei weitere multiple Karzinome, darunter einen Fall, in dem beide Nieren ergriffen waren.) Dieses Karzinom findet sich fast nur in über 7 Jahre alten Tieren, und zwar fast ausschließlich bei Kühen. In einigen wenigen Fällen fanden wir es in jungen Stieren. Den bekannten Beobachtungen von Behla über endemisches Vorkommen von Carcinom beim Menschen entsprechende Beobachtungen konnten wir auch beim Rinde machen; eine Farm mit gehäuftem Vorkommen von Augenkarzinom fanden wir in Wyoming. Später setzte ich diese Untersuchungen fort und untersuchte auch eine Reihe innerer Karzinome des Rindes. Zwei bemerkenswerte Beobachtungen, die ich hierbei machte, mögen hier nur kurz erwähnt werden. In dem von allen zur Beobachtung gekommenen am weitesten vorgeschrittenen Falle von Augenkarzinom einer Kuh war eine Stelle der Leber stark odematös verändert. Mikroskopisch fanden sich in vielen Gefäßen Zellhaufen, die vollständig solchen Zellen glichen, die ich erhielt, wenn ich dieses Karzinom für kurze Zeit in ein anderes Tier, z. B. ein Meerschweinchen transplantierte. Wir haben es hier offenbar mit der insbesondere von Lubarsch und Petersen in Betracht gezogenen Möglichkeit zu tun, daß viele metastasierte Tumorzellen zu Grunde gehen. In einem mikroskopisch untersuchten Fall eines Augenkarzinoms bei einem ganz jungen Stier fand ich, daß um die Tumorzellen an vielen Stellen von dem Bindegewebe Riesenzellen gebildet waren. Dies ist der einzige Fall von vielen untersuchten primären Augenkarzinomen, in denen ich einen solchen Befund erheben konnte. Die Tatsache, daß gerade hier der seltene Fall eines Augenkarzinoms bei einem jungen Stier vorlag, legte mir die Annahme nahe, daß es sich bei dieser Riesenzellenbildung um eine durch das jugendliche Alter des kräftigen Tieres bedingte stärkere (Abwehr) Reaktion des umgebenden Bindegewebes handeln möchte.

Es ist nach allen diesen Versuchen mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen, daß irgend ein außerhalb einer Zelle existenzfähiger, durch Berkefeldfilter filtrierbarer Mikroorganismus die Ursache dieser Sarkome ist, wie derartige Mikroorganismen ja bei verschiedenen anderen pathologischen Prozessen eine Rolle spielen und nach den soeben publizierten Versuchen von Marx und Sticker[1]) solche Organismen das mit Epithelwucherung verbundene Epithelioma contagiosum des Geflügels verursachen.

Während ich die Übertragung der Tumoren in den früher mitgeteilten Serien so vornahm, daß ein Stück in eine durch eine Wunde eröffnete Gewebstasche oder in das Peritoneum implantiert wurde, nahm ich in dieser dritten Versuchsserie die Inoculation meist so vor, daß in 0,7 pCt. Natriumchloridlösung feinzerteilte Tumorstückchen direkt mit einer Spritze injiziert wurden. Die Erfolge bei diesem Verfahren waren zum mindesten eben so gut, wie früher.

5. Über die Injektion runder, hyaliner Körper, welche in außerhalb des Körpers gehaltenen Tumorteilen entstehen.

Hält man ausgeschnittene Teile des Sarkoms für mehrere Wochen in luftdicht geschloßenen Gefäßen, so sieht man nachher bei mikroskopischer Untersuchung unter anderen Produkten zerfallener Zellen oder Kerne runde, hyaline Körperchen verschiedener Größe. Diese Gebilde sind als Mikroorganismen gedeutet und mit der Ätiologie der Tumoren in Verbindung gebracht worden. In eine Anzahl von Ratten wurde eine Suspension solcher Gebilde mit Zelldetritus 4 bezw. 6 Wochen nach Ausschneiden des Tumors injiziert. Ein Teil dieser Stücke hatte während dieser Zeit auf Eis, ein anderer im Brütschrank gelegen. In keinem Fall entstand irgend eine entzündliche Reaktion oder eine Tumorbildung nach der Injektion. Bakterien waren in verschiedener Menge in dem injizierten Material vorhanden. Einige zur Injektion benutzten Stücke sahen ganz frisch aus, Fäulnisgeruch war bei den meisten nicht vorhanden. Auch die Ratten, die mit relativ gut präserviertem Material inokuliert wurden,

[1]) E. Marx und A. Sticker, Untersuchungen über das Molluscum contagiosum des Geflügels. Deutsche med. Wochenschr., Dezember 1902.

entwickelten keine Tumoren. Diese hyalinen Körper sind wahrscheinlich nichts als Zerfallsprodukte der Zellen resp. der Kerne oder Kernteile. Wir sahen schon früher, daß auch mit Bakterien infizierte Stücke noch Tumorbildung hervorrufen können. Die Anwesenheit von Bakterien, die nach der Injektion nicht im stande waren, eine entzündliche Reaktion hervorzurufen, wären kaum im stande gewesen, die Injektion von vielen hyalinen Körpern, wären diese wirklich tumorbildende Mikroorganismen gewesen, unwirksam zu machen.

6. Wir können aus diesen Versuchen folgende Schlüsse ziehen:

a) ein außerhalb von Tumorzellen lebender, durch Berkefeldfilter filtrierbarer Mikroorganismus ist aller Wahrscheinlichkeit nach nicht die Ursache der Sarkombildung bei der Ratte;

b) ein außerhalb von Tumorzellen lebender, dem Tuberkelbacillus ähnlicher oder zu den Blastomyceten gehöriger Mikroorganismns ist wahrscheinlich nicht die Ursache der Sarkombildung. Denn ein solcher Mikroorganismus würde wahrscheinlich durch ein halbstündiges Erwärmen auf 45° nicht völlig wirkungslos werden. Außerdem zeigt die genaue mikroskopische Untersuchung nicht infizierter Tumoren keinerlei Strukturen, die als Bakterien oder Blastomyceten[1]) zu deuten wären.

c) Es blieben nur noch folgende Möglichkeiten übrig: 1. Die Sarkombildung ist veranlaßt durch einen Organismus, der außerhalb der Tumorzellen lebt, aber eine ähnliche Empfindlichkeit schädlichen Eingriffen gegenüber zeigt, wie die Tumorzellen

[1]) In der Dermatitis blastomycetica, einer Hautaffektion, die hauptsächlich in den Vereinigten Staaten studiert wurde, liegt eine Erkrankung vor, die oft eine starke, an ein beginnendes Karzinom erinnernde Wucherung des Epithels zeigt. Hier sind nun die Blastomyceten sehr leicht mikroskopisch erkennbar. Daß es sich hierbei nicht um harmlose Parasiten handelt, zeigte ein Fall von Montgomery und Walker, in dem nach einer Auskratzung der affizierten Hautstelle sich in inneren Organen miliare Knötchen bildeten, die, wie ich bei mikroskopischer Untersuchung der Lunge fand, lediglich durch die Blastomyceten verursacht waren. Diese hatten jedoch in der Lunge nur entzündliche, nicht aber tumorartige Veränderungen hervorgebracht. Journal of Am. Med. Ass., April 5, 1902.

selbst. Das ist nicht wahrscheinlich, da der Organismus, wie aus den Filtrationsversuchen durch Filtrierpapier hervorgeht, eine den Umfang der roten Blutkörperchen überschreitende Größe haben müßte; solche Organismen aber mikroskopisch nicht sichtbar sind und die Injektion der hyalinen Körper Tumorbildung nicht bewirkte. Die weiteren Möglichkeiten wären, daß ein sehr kleiner, außerhalb der Tumorzellen nicht lebensfähiger dem Tumorwachstum zu Grunde liegt, oder der, daß ein bestimmter Entwicklungszyklus des Organismus besteht, und daß das Eindringen in den Körper in einem gewissen Stadium der Entwicklung erfolgt, während der Organismus in einem anderen Stadium die Zellen zur Proliferation veranlaßt, daß er von nun an keine Gewebszellen anderer Art infizieren könne, oder aber endlich, daß überhaupt kein Mikroorganismus als die Ursache der Tumorbildung vorliegt.

In den drei letztgenannten Fällen wäre die Möglichkeit der Hervorrufung von Tumoren durch Injektion von zellfreien, die als Mikroorganismen gedeuteten Gebilde enthaltenden Flüssigkeiten, wie sie von einzelnen Autoren angeblich erfolgreich ausgeführt wurde, ausgeschlossen. Weiterhin aber folgt aus diesen Versuchen, daß keineswegs ein gegen Kälte sehr empfindlicher Organismus die Ursache der Sarkombildung sein kann.[1]) Diese Schlußfolgerungen müssen durch weitere Versuche an anderen Tumoren geprüft werden. Da es möglich ist, die hier angegebene Versuchsweise auf andere Tumoren auszudehnen und in mancher Hinsicht zu erweitern, so sollen die oben angegebenen Ergebnisse noch nicht als definitiv aufgestellt werden. Es dürfte aber nicht ohne Wert sein, anzudeuten, nach welcher Richtung diese Untersuchungen hinweisen. Sollte sich später die Anwesenheit von Mikroorganismen mit Sicherheit ausschließen lassen, so würden diese Versuche einen Beitrag zu der Frage nach der Widerstandsfähigkeit überlebender Zellen liefern. Bisher ist durch die Untersuchungen von Wentscher, Grohé und einigen anderen nur soviel bekannt geworden, daß gewisse Zellen, wie Epithel und Periost, einige Tage nach dem Ausschneiden, nach Übertragung in den Tierkörper noch wachstumsfähig sind.

[1]) Ein solcher Organismus wird von Schüller angenommen.

7. Einige Versuche und Beobachtungen über die Struktur und das Wachstum von Sarkomen.

Experimentelle Übertragung von Tumoren kann nicht nur zur Untersuchung der Widerstandsfähigkeit ausgeschnittener Tumorstücke dienen, sondern dürfte sich auch als ein wertvolles Mittel zur Untersuchung einiger das Wachstum und die Struktur von Tumoren betreffenden Bedingungen erweisen. Untersuchen wir die Metastasen eines mit maligner Tumorbildung behafteten Individuums, so liegt gewöhnlich nur die erste oder zweite Generation von Tumorzellen vor, die Metastasierung erfolgte in dieselbe Person, es liegt daher die persönliche Prädisposition als ein unbekannter Faktor der Metastasenbildung vor, ferner ist das Alter und die Verbreitungsweise der Metastasen unsicher. Es verhält sich anders mit experimentellen Übertragungsversuchen. Beim Karzinom benutzten schon Hanau und Jenny die Transplantationsmethode zur Untersuchung des Wachstums dieses Tumors. Sie untersuchten die Bildungsweise des Stromas zwischen den Karzinomzellen und wiesen das Wachstum der Tumorzellen aus sich heraus nach. Beim Sarkom liegen die Verhältnisse schwieriger, da hier Bindegewebszellen zwischen andere Bindegewebszellen transplantiert werden. Es mögen hier einige Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen hierfür zusammengefaßt werden. Weitere Angaben, insbesondere über die Beziehungen der Tumorzellen zu den Gefäßen, finden sich in den früheren Arbeiten.

I. Über Konstanz und Variabilität in der Struktur von Sarkomen.

Die dritte Versuchsserie der Übertragung von Tumorstücken, die von einem einzigen Tumor abstammten, bestätigte und erweiterte die früher gewonnenen Tatsachen. In allen drei Serien hatten in dem ursprünglichen Tumor Bindegewebszellen in oder nahe der Thyreoidea ein sarkomatöses Wachstum angenommen. Die Art des Wachstums ist in diesen drei Fällen ein etwas verschiedenes. Im ersten und dritten Sarkom wächst das Cytoplasma der Tumorzellen stark an und bildet dann unter gleichzeitigen Auflösungsprozessen (Vakuolisation) Fasern, die sehr vergänglich sind. Die Auflösung solcher cytoplasmatischer Gebilde samt den Kernen findet auf eine gewisse Strecke hin gleich-

zeitig statt, so daß Cysten entstehen. Im zweiten Fall wachsen die Zellen heran, ohne eine so bedeutende Menge von Cytoplasma zu bilden, wie die Zellen in dem ersten und dritten Sarkom. Sehr bald verwandelt sich in dem zweiten Tumor ein Teil des Cytoplasmas in Fasern, die widerstandsfähiger sind, wie in den beiden anderen Fällen. Doch behalten auch hier die Sarkomzellen die Fähigkeit einer gewissen Wachstumsvariation ebenso wie andere Bindegewebszellen und können, nicht selten auch in geringem Grade, ähnliche Auflösungsprozesse zeigen, ohne aber so große oder regelmäßige Cysten zu bilden, wie im ersten und dritten Fall. In dem zweiten Sarkom schwinden gewöhnlich die Zellen und Intercellularsubstanz bleibt übrig. Doch auch zwischen den Zellen des ersten und dritten Tumors bestehen kleine Unterschiede. Die die Cysten begrenzenden Zellen des ersten Sarkoms sind gewöhnlich regelmäßiger, mehr epithelartig angeordnet, wie die des dritten Tumors. Auch werden in dem ersten Sarkom die Zellen häufig größer. In den Cysten finden sich in dem ersten Sarkom nicht selten Mitosen, was ich im dritten Tumor nie beobachtete. Wir haben es also hier mit quantitativen Wachstumsunterschieden zu tun. Die Variationen der einzelnen Tumoren, als Kurven dargestellt, würden sich zum Teil decken. Auch in einem mit einem malignen Tumor behafteten Individuum finden wir gewöhnlich, daß die Struktur der Metastasen der des ursprünglichen Tumors mehr oder weniger gleicht. Es handelt sich hier aber meist um die erste Generation von Zellen, die in ein anderes Organ desselben Individuums übertragen werden, also denselben Einflüssen der Körpersäfte ausgesetzt sind, wie die ursprünglichen Zellen. In diesen Versuchen handelt es sich um Übertragung in viele aufeinanderfolgende Generationen und in sehr verschiedene Individuen, und dennoch bleiben diese quantitativen Wachstumsunterschiede in den drei Serien bestehen. Dies beweist natürlich durchaus nicht, daß Tumorzellen nur die Fähigkeit haben, so zu wachsen, wie es in der Tat geschieht, sondern es beweist, daß irgend ein chemisches oder chemisch-physikalisches Agens quantitativ oder qualitativ in jedem der drei ursprünglichen Tumoren verschieden ist, daß dieses jedoch durch viele Generationen hindurch seinen Charakter bewahrt.[1])

[1]) Schon in einer früheren Arbeit (Further investigations in transplantation of tumors loc. cit.) wies ich darauf hin, daß die Zellen treffende,

Von Interesse sind aber auch die Variationen, die eintreten können. Wir finden zuweilen Knötchen, in denen die Intercellularsubstanz besser ausgebildet ist. Dies ist oft in den ersten beiden Wochen des Wachstums der Fall, oder auch zuweilen in der Nähe einer ulcerierten Stelle des Tumors. Bakterielle Infektion führt Nekrose von Tumorteilen herbei, die im Anfang oft mit Pyknose des Kernes einsetzt. Es tritt sodann wahrscheinlich eine Koagulation des intracellularen Eiweißes ein. Wenn diese Degeneration vorhanden ist, finden wir auch Thrombosen in den Gefäßen. Ob die oft wohl durch Infektion herbeigeführten Thrombosen die nächste Ursache der Tumornekrose sind, konnte nicht sicher entschieden werden.

Auch in der dritten Serie von Transplantationen blieben oft die um Gefäße liegenden Zellen besser erhalten, als andere, doch tritt hier die Abhängigkeit der Zellen von den Gefäßen nicht in dem Maße in der resultierenden Struktur der Tumoren hervor, wie in den ersten Serien. Es kann jedoch auf Grund der beiden ersten Serien festgestellt werden, daß der nutritive Einfluß einer Gefäßkapillare auf die umgebenden Tumorzellen sich ungefähr auf ein Gebiet von $\frac{3}{8}$ mm auf beide Seiten des Gefäßes erstreckt.

Die in der ersten Serie in zwei Fällen beobachteten Variationen der Tumoren von Spindelzellsarkom zu Tumoren mit dem ausgeprägten Bau eines Endothelioms wurden in den beiden zweiten Serien nicht gefunden. Trotzdem muß auf Grund der in der ersten Serie erhaltenen Variationen der Schluß gezogen werden, daß wenigstens ätiologisch eine scharfe Scheidung zwischen Sarkomen vom Charakter des Spindelzellensarkoms und des typischen Endothelioms nicht möglich ist. Variationen dieser Tumoren sind durch diese Transplantationen experimentell nachgewiesen.

II. Über das Wachstum der Sarkome.

Die Wachstumskurve der transplantierten Tumoren der dritten Serie war ungefähr die gleiche, wie die der beiden ersten.

in dem Zellinnern selbst oder in der Nähe der Zelle vor sich gehende Veränderungen chemischer oder physikalisch-chemischer Natur die letzte Ursache des Tumorwachstums sein müssen.

Gewöhnlich starben die Tiere anämisch nach zwei bis drei Monaten, wie das schon für die früheren Serien angegeben wurde. Diese Tiere wurden in manchen Fällen dadurch geschwächt, daß, wenn das Sarkom eine gewisse Größe überschritt, Verletzung und Ulceration der Tumoren eintrat. Es ließ sich auch hier feststellen, daß eine Latenzzeit im Wachstum der transplantierten Tumoren nicht besteht. Nach noch nicht zwei Tagen nach stattgefundener Inokulation waren die peripherischen Tumorzellen in deutlicher mitotischer Vermehrung begriffen. Neue Kapillaren waren zu dieser Zeit bereits zwischen den Tumorzellen vorhanden, alte Gefäße waren durch Gerinnsel verschlossen. Da in dieser Serie meist nur ganz kleine Tumorstückchen injiziert wurden, so war hier die Schrumpfung der centralen Tumorzellen geringfügig, und es ist nicht unmöglich, daß eine Erholung des kleinen geschrumpften Bezirkes später eintrat. Später konnte hier auch auf Serienschnitten der nekrotische Teil nicht mehr gefunden werden. War das injizierte Stückchen infiziert, so war natürlich die Leukocytenansammlung beträchtlich, an solchen Stellen war keine Wucherung der peripherischen Zellen vorhanden. Zwölf und vierzehn Tage nach der Transplantation fand sich in nicht infizierten Knötchen keine nekrotische Stelle im Centrum des Tumors; in der Peripherie waren die Tumorzellen auf eine beträchtliche Strecke in das umgebende Gewebe vorgedrungen und hatten dasselbe teilweise teilweise zerstört.

In Bezug auf das Vordringen der Tumorzellen können wir drei Typen unterscheiden: 1. Sarkomzellen dringen vor als große typische Tumorzellen unter Entwicklung von wenig Intercellularsubstanz. Das findet zuweilen beim Eindringen in Muskel und Fettgewebe statt. 2. Die Tumorzellen dringen in umgebendes dichtfaseriges Bindegewebe vor. Die Bindegewebsfasern zwischen den Tumorzellen werden allmählich aufgelöst. Hier besteht die Spitze des Tumors nur scheinbar aus dichterem Bindegewebe, in Wirklichkeit liegt derselbe Fall vor wie bei 1. 3. Sehr häufig besteht die Spitze des in Bindegewebe, Muskel, Fettgewebe vordringenden Tumors aus etwas kleineren Zellen zwischen denen mehr Intercellularsubstanz entwickelt ist. Zwischen den Fasern liegen zuweilen Mitosen großer

(Tumor)Zellen. Weiter nach dem Centrum zu werden allmählich die Zellen größer, Mitosen werden zahlreicher und Erweichung findet statt. Dieser dritter Modus ist schwierig zu deuten. Liegt hier eine Variation des Tumorgewebes selbst vor, oder veranlaßt das umgebende Gewebe durch Bildung von Bindegewebe. das sich mit dem Sarkomgewebe mischt, diesen Charakter des vordringenden Tumors? Eine Mischung der Sarkomzellen mit Zellen des umgebenden Gewebes kommt natürlich vor und ist besonders deutlich bei Mischung mit in dem Fett liegenden Mastzellen festzustellen. Diese nach der Peripherie hin allmählich stärker werdende Bildung von Intercellullarsubstanz war besonders ausgeprägt an der der Muskelschicht und dem Peritonaeum zugekehrten Seite subkutaner Cysten, welche nach Injektion von Tumorstückchen entstanden. An dieser Seite befand sich gewöhnlich eine viel dichtere Masse von Gewebe, wie an der gegenüberliegenden der Haut zugekehrten Seite. Die Untersuchung von Stücken desselben Tumors in verschiedenen Tieren zu verschiedenen Zeiten nach der Transplantation dürfte ein günstiges Objekt abgeben, um der Frage näher zu treten inwieweit verschiedene Reaktion des umgebenden Gewebes gegen den vordringenden Tumor auf Verschiedenheit der Reaktionsstärke desselben Gewebes verschiedener Individuen beruht[1]). In der weitaus größten Zahl der Fälle dieser dritten Serie von Transplantationen zeigte das Muskelgewebe der verschiedenen Tiere keine progressiven Veränderungen (Kernwucherungen). Die Muskelfasern wurden oft durch die vordringenden Zellen in kleine Stücke zerlegt, worauf sie granulär zerfielen. Das Fettgewebe zeigte häufig keine Reaktion. In einigen Fällen jedoch war in demselben eine starke Wucherung von Zellen verschiedener Größe und Form vorhanden, insbesondere war dies der Fall, wenn Teile des vordringenden Tumors mit einer geringen Zahl von Bakterien infiziert waren. Vielleicht war die Reaktion des Fettgewebes unter diesen Umständen durch bakterielle Toxine bedingt. Eine Infiltration mit Häufchen von kleinen Rundzellen in der Peripherie des Tumors fand sich dort, wo eine deutliche Bindegewebskapsel

[1]) Eine solche individuelle Verschiedenheit der Reaktion liegt vielleicht in dem oben erwähnten Fall von Riesenzellenbildung in dem Orbitalkarzinom des Stieres vor.

um den Tumorknoten vorhanden war; die Anwesenheit dieser Zellen scheint daher direkt oder indirekt mit der Wucherung von Bindegewebe in Verbindung zu stehen. Wo der Tumor in Muskel oder in Fettgewebe vordrang, fehlte meistens diese kleinzellige Infiltration. Sie war sehr stark in Fällen, in denen ein Tumorknötchen aufgehört hatte zu wachsen. Eine solche Ansammlung von keinen Rundzellen findet sich auch gelegentlich unterhalb von Cysten, welche durch transplantiertes Epithel gebildet werden, wobei gleichzeitig ein Zugrundegehen der untersten Epithelreihen stattfinden kann[1]).

Über das kontinuierliche Wachstum des Sarkoms.

Petersen wies nach, daß die scheinbar isolierten Karzinomnester kontinuierlich durch Tumorgewebe verbunden sind. In einem Fall, in dem sich viele kleine Sarkomknötchen an der kleinen Kurvatur des Magens einer Ratte befanden, fand ich auf Serienschnitten, daß alle oder fast alle Knötchen durch oft dünne Züge von Bindegewebszellen (wahrscheinlich Tumorzellen) verbunden waren; es lag also auch in diesem Fall ein im wesentlichen kontinuierliches Wachstum des Tumors vor, das an einzelnen Stellen zu Knötchenbildung führte. Es kommt aber auch in anderen Fällen zur völligen Abschnürung von Tumorzellen, sodaß isolierte Knötchen entstehen können.

Über das Verhalten von Tumorknötchen, deren Wachstum zum Stillstand gekommen ist.

Schon in einer früheren Arbeit (Dieses Archiv Bd. 167, S. 187—188) machte ich Angaben über das Verhalten von Tumorknötchen, die zu wachsen aufgehört hatten. Es fand sich, daß in solchen eine bedeutende mitotische Zellvermehrung lange Zeit fortbestehen kann, obwohl keine Vergrößerung des Knötchens erfolgt. Der Zellvermehrung muß also ein verstärkter Zellschwund entsprechen. Die Zellen waren in diesen Fällen kleiner. Ich untersuchte in der dritten Serie ein Knötchen, das vor 2½ Monaten sich gebildet und dann zu wachsen aufgehört hatte; es war kaum erbsengroß. Hier fanden sich typische, große

[1]) Über das Wachstum des Epithels. Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 13.

Tumorzellen im Innern. Hämorrhagien waren vorhanden. Auch hier fanden sich viele Mitosen, welche zuweilen unregelmäßig (multipolar) waren. In der Peripherie lag eine starke Bindegewebsmembran mit vielen Häufchen kleiner uninukleärer Zellen. Dieser Befund beweist die Möglichkeit, daß selbst nach Monaten im Innern solcher Knötchen ohne äußeres Wachstum eine sehr aktive Zellwucherung vor sich gehen kann. Durch Versuche habe ich schon früher gezeigt, daß durch Ausschneiden eines Stückes aus einem solchen Tumor, oder durch Transplantation eines solchen ausgeschnittenen Stückes wieder starke Vergrößerung des Tumors erfolgen kann.

In der dritten Serie[1]) von Tumortransplantation wurden auch andere als Kontaktmetastasen beobachtet. Schon die Ratte, in der der ursprüngliche Tumor gefunden wurde, entwickelte nach einigen Monaten eine Metastase in der Iliacalgegend. Später konnte ich 12 Tage nach Injektion von Tumorsuspension in die Peritonaealhöhle, ein typisches Tumorknötchen im Innern der Leber nachweisen, ohne daß die mikroskopische Untersuchung eine vorausgegangene, etwa bei der Injektion stattgefundene Verletzung der Leber zeigte.

III. Über phagocytäre Tätigkeit der Sarkomzellen.

Auf die phagocytäre Tätigkeit von Tumorzellen ist bereits von anderen Untersuchern hingewiesen worden. Es konnte in den hier berichteten Versuchen häufig beobachtet wenden, daß die Sarkomzellen in Bluthäufchen (Hämorrhagien waren in diesen Tumoren nicht selten) eindrangen und ein oder sogar mehrere rote Blutkörperchen in ihren Zellleib aufnahmen. Es kam auch vor, daß eine Tumorzelle in der Vakuole einer anderen einge-

[1]) Der letzte erfolgreich transplantierte Tumor der dritten Serie gehörte wahrscheinlich der 12. Generation an. Eine Stammtafel der Tumoren wurde gegen das Ende der Arbeit nicht mehr geführt, da die Angabe der genauen Anzahl der Transplantationen für die hier beschriebenen Versuche unwesentlich ist, und durch gleichzeitige Transplantation von Tumoren derselben Generation in viele Ratten, eine Komplikation eintrat. Gegen Ende des Sommers 1902 waren die Tumoren alle infiziert. Eine weitere Transplantation gelang nun nicht mehr. In den beiden früheren Serien betrug die Anzahl der Generationen 40 resp. 8.

schlossen war. Es kommen so ähnliche Bilder zu stande, wie ich sie für den atretisch werdenden Graafschen Follikel des Meerschweinchens beschrieb[1]). Hier schließen in den Follikelraum wandernde Zellen, zu Grunde gehende Follikelzellen in ihren Zellleib ein. Die Phagocyten schwellen in der Follikelflüssigkeit auf und werden vakuolär. Nicht selten erscheinen mehrere Kerne statt eines großen bläschenförmigen Kernes. Bei diesen Follikelphagocyten konnte nun nicht die Möglichkeit ausgeschlossen werden, daß sie eingewanderte uninukleäre Leukocyten darstellten. In diesen Sarkomen können wir mit Sicherheit feststellen, daß die sarkomatösen Bindegewebszellen selbst ganz dieselben Veränderungen zeigen, wie die Follikelphagocyten. Dies weist darauf hin, daß wahrscheinlich auch im Follikel Bindegewebszellen der Theca interna oder vielleicht auch erhaltene Granulosazellen phagocytisch tätig sein können. Isoliert in einem Bluthaufen liegende Tumorzellen zeigen zuweilen Mitosen.

8. Es ist ein wichtiges Problem, unter welchen Umständen Transplantationen von Geweben gelingen. Über die Bedingungen, unter denen Transplantationen von Tumoren erfolgreich sind, liegen noch kaum Untersuchungen vor. Die Zahl der mitgeteilten erfolgreichen Transplantationen ist relativ sehr klein. Bis vor kurzem war vielfach die Ansicht geltend, daß erfolgreiche Transplantation von Sarkomen bisher erfolglos war. Und auch jetzt noch wird das Gelingen von Transplantationen von manchen als ein ausnahmsweises Vorkommen angesehen. Die hier mitgeteilten und andere von Herzog, Jensen, v. Leyden und Blumental mitgeteilten Versuche machen es sehr wahrscheinlich, daß die Möglichkeit der Tumortransplantation eine viel größere ist, wie bisher angenommen wurde. Mir selbst mißlang die Transplantation eines Karzinoms einer Ratte und einer Maus. Warum einzelne Tumoren leicht übertragen werden können, andere nicht, ist eine Frage von großem Interesse. Ebenso, ob ein Unterschied in der Übertragbarkeit von Sarkomen und Karzinomen besteht. Ich glaube nach den mitgeteilten Versuchen annehmen zu können, daß Sarkome sich wahrscheinlich in der Mehrzahl der Fälle leicht übertragen lassen, wahrscheinlich leichter wie Karzinome.

[1]) On progressive changes in the ova in mammalian ovaries. Journal of medical Research I. S. 41. 1901.

9. Eine weitere Frage von Bedeutung ist die nach der Latenzzeit übertragener Tumoren. Für die Sarkome ließ sich nachweisen, daß keine Latenzzeit (das ist die Zeit nach der Inokulation, während der noch kein Wachstum des Tumors wahrnehmbar ist) besteht. In ähnlicher Weise war bei der Karzinomübertragung von Hanau keine oder nur eine unbedeutende Latenzperiode vorhanden. Sehr beträchtlich war diese hingegen in den von Moreau ausgeführten[1]) Transplantationen. Es dürfte wohl für die Ätiologie der Tumoren von Bedeutung sein, diese Latenzperiode genau kennen zu lernen.

10. Transplantationsversuche ermöglichen es ferner, die individuelle Prädisposition für das Wachstum von Tumoren zu bestimmen. Zwei Arten von Prädisposition müssen unterschieden werden: 1. die Prädisposition, welcher es möglich macht, daß Gewebszellen das beschleunigte Wachstum von Tumorzellen annehmen. Über diese Art von Prädisposition können Transplantationsversuche vorläufig keinen Aufschluß geben. 2. Die Prädisposition, die es für Tumorzellen ermöglicht ihr Wachstum fortzusetzen. Eine solche Prädisposition ist für die Metastasenbildung von Tumoren verantwortlich gemacht worden. Die drei Serien von Tumortransplantationen, über die hier berichtet wurde, zeigten, daß die große Mehrzahl aller Individuen einer Spezies das Wachstum eines jeden transplantierten Stückes gestattete, solange der Tumor noch nicht infiziert war. Also dieser Faktor kann für derartige Tumoren, wie die in diesen Versuchen benutzten, nicht wesentlich sein. Hier müßten die meisten unter günstigen Bedingungen gebrachte Tumorzellen Metastasen hervorbringen, und wenn das nicht der Fall ist, so liegt der Grund wahrscheinlich darin, daß Gefäße nicht günstig für das Wachstum dieser Zellen sind. Doch mag auch diese zweite Art von Prädisposition nicht ganz ohne Bedeutung sein, da ich ebenso wie M. Herzog zuweilen trotz mehrmals wiederholter Transplantation nicht im stande war, in gewissen Tieren Tumorentwicklung hervorzurufen. Doch auch für diese Frage sind bei der Mannigfaltigkeit der Bedingungen noch weitere Versuche nötig. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang eine Tatsache,

[1]) H. Moreau sur la transmissibilité de certains Neoplasmes. Archiv de Médicins exp. 1894.

ie auf einen nicht unwesentlichen Unterschied zwischen dem
Tier, welches den ursprünglichen Tumor besitzt und den Tieren,
n die derselbe übertragen wird, hinweist. In dem ersteren fand
) Tumorwachstum in allen drei beobachteten Fällen langsamer
tatt, wie in den transplantierten Stücken. b) Während die
Tiere, in welche Tumoren erfolgreich transplantiert wurden, oft,
ber nicht immer von ihren Tumor durch Ausschälung desselben
befreit werden konnten, gelang dieses in keiner der drei Ratten,
welche den ursprünglichen Tumor besaßen. Hier fand nach der
Operation im ersten und dritten Fall multiple lokale Rezidiv-
bildung statt, und in dem zweiten Fall war die Infiltration des
umgebenden Gewebes so weit vorgeschritten, daß der Tumor
nicht exstirpiert werden konnte.

11. Eine wichtige, durch Transplantationsversuche zu lösende
Frage ist, ob die Virulenz von Tumorzellen im Laufe successiver
Inokulationen erhalten bleibt, oder sogar gesteigert werden kann.
Solange keine Infektion stattgefunden hat, wird die Virulenz der
Tumorzellen nicht geringer. Später (nach eingetretener Infektion)
nimmt die Virulenz ab. Transplantationsversuche in Tiere der-
selben Art sind weiterhin von Bedeutung für Immunisations-
versuche, wie sie kürzlich von Jensen[1]) und von v. Leyden
und Blumenthal[2]) veröffentlicht wurden.

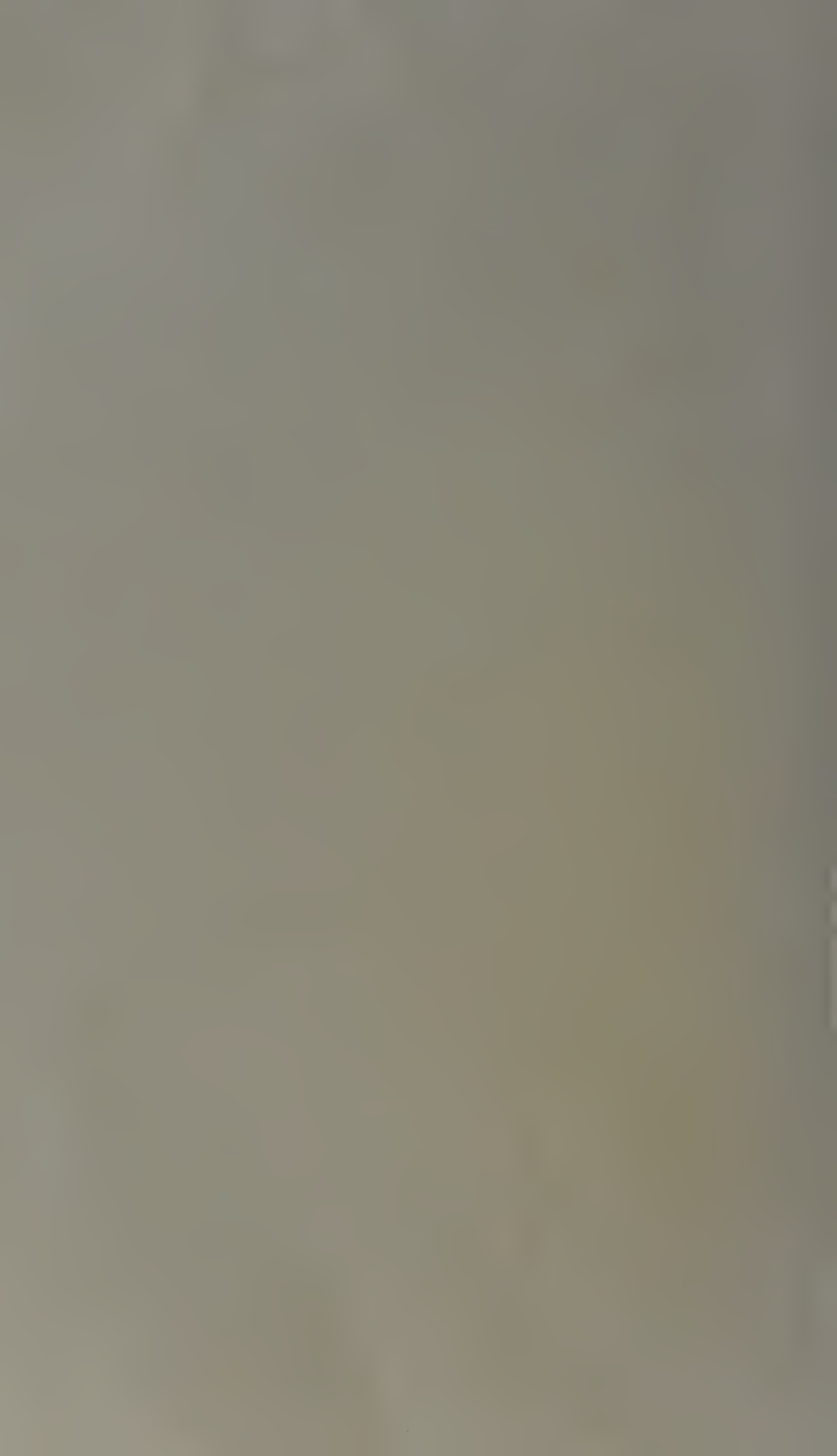
12. Ein weiteres Resultat der Tumorentransplantation ergibt
sich bei der Vergleichung der Transplantation gewöhnlicher Ge-
webe mit der Transplantation der als Tumor wachsenden Gewebe.
Im ersten Fall erhält man in Bezug auf Tumorbildung ein völlig
negatives Resultat, im zweiten lassen sich mit Leichtigkeit viele
Generationen hindurch fortwuchernde Zellen weiter überpflanzen.
Das beweist, daß, wenn die Gewebsverlagerung erwachsener
Gewebe für die Tumorentwicklung überhaupt in Betracht kommt
(was unwahrscheinlich ist), dieselbe nur einen unwesentlichen
Faktor darstellen kann.

[1]) Citiert nach Referat in Stickers Karzinomliteratur, Bd. VI. 1902.

[2]) Vorläufige Mitteilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung. Deutsche Med. Wochenschr. 1902.

Auch M. Herzog hatte solche Versuche begonnen, und ich hatte sie im Anfange meiner Untersuchungen geplant, war aber verhindert worden, dieselben anzuführen.

13. Von Bedeutung ist schließlich die nur durch viele Generationen fortgesetzte Transplantationen zu erweisende Tatsache, daß Gewebszellen eine das Leben des individuellen Tieres lang überdauernde Lebensfähigkeit haben können, und daß Zellen, die unter gewöhnlichen Bedingungen degenerieren würden, nach Transplantation neue Generationen von Zellen erzeugen können. Dies gilt zum Beispiel in der ersten Versuchsserie für die im Cysteninhalt sich befindenden Zellen, die in andere Tiere injiziert wurden. Diese Folgerung hat allerdings zur Voraussetzung, daß es sich bei der Transplantation von Tumoren um Inokulation von Tumorzellen handelt; eine Annahme, die ja nach den Ergebenissen dieser und anderer Transplantationsversuche zum mindestens sehr wahrscheinlich ist.



TIGHT GUTTERS.